

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМОКСИЦИЛЛИНА В ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ

САПОН Е.С., ЛУГИН В.Г.

Белорусский государственный технологический университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №4. – С. 98-106.

THE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE MODALITY FOR QUANTITATIVE AMOXICILLIN ASSAY IN SOLID DOSAGE FORMS BY MEANS OF FTIR SPECTROSCOPY

SAPON E.S., LUGIN V.G.

Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(4):98-106.

Резюме.

Цель работы – разработка и валидация методики количественного определения амоксициллина в твердых лекарственных формах методом ИК-Фурье спектроскопии, установление ее пригодности для количественного анализа и контроля однородности дозирования. В качестве объектов исследования выступали таблетки и капсулы с дозировкой 500 и 1000 мг амоксициллина (в форме амоксициллина тригидрата), стандартным образцом выступал амоксициллина тригидрат. Испытуемую и стандартные смеси готовили таким образом, чтобы интенсивность аналитической изолированной полосы с максимумом 1519 см^{-1} находилась в диапазоне 0,2-0,7 ед. абсорбции, что соответствует минимальной ошибке определения оптической плотности. Результаты анализа метрологических характеристик показали линейную зависимость оптической плотности от содержания амоксициллина тригидрата в прессованной матрице бромида калия, коэффициент корреляции – 0,9991. Требования к коэффициенту корреляции выполняются при значении неопределенности результатов измерения 2,3% и более. Правильность методики находится в пределах от 97,1 до 101,7% (рекомендуемый диапазон 98-102%). Относительное стандартное отклонение при определении прецизионности на уровне сходимости RSD составляет 0,72%, что не превышает рекомендуемого значения 2%. Подтверждены специфичность и линейность, определены пределы обнаружения и количественного определения – 0,0480 и 0,1454 мг соответственно. Рассчитанные характеристики соответствуют предъявляемым к ним требованиям с целью контроля однородности содержания амоксициллина в твердых лекарственных формах.

Ключевые слова: амоксициллин, ИК-Фурье спектроскопия, валидация, методика, количественное определение, однородность содержания, лекарственное средство.

Abstract.

The aim of this study was to develop and validate the modality for quantitative amoxicillin assay in solid dosage forms by means of FTIR spectroscopy, to determine its feasibility for quantitative analysis and control of dosing uniformity. Tablets and capsules with an amoxicillin dose of 500 mg and 1000 mg (in the form of amoxicillin trihydrate) served as the objects of the study, amoxicillin trihydrate standard was considered to be a standard sample. The tested and standard mixtures were prepared so that the intensity of analytical isolated strip with 1519 cm^{-1} maximum was in the range of 0.2-0.7 absorption units, which corresponds to minimum error of determining optical density.

The results of metrological characteristics analysis showed linear dependence of optical density on the content of amoxicillin trihydrate in the pressed matrix of potassium bromide, the correlation coefficient being 0.9991. Correlation coefficient requirements are met when the value of measurement results uncertainty is 2.3% or more. Modality accuracy is within the limits of 97.1-101.7% (the recommended range is 98-102%).

The relative standard deviation on determining precision at the level of convergence RSD makes up 0.72%, which does not

exceed the recommended value of 2%. Specificity and linearity were confirmed, the limits of detection and quantification were determined, they amounted to 0.0480 mg and 0.1454 mg, respectively. The calculated characteristics satisfy the requirements made to them with the purpose of content uniformity control of amoxicillin in the solid dosage form.

Key words: amoxicillin, FTIR spectroscopy, validation, modality, assay, content uniformity, drug.

Амоксициллин – полусинтетический β-лактамный антибиотик группы пенициллинов, обладающий широким спектром действия, эффективностью и высокой биодоступностью для организма. Структурная формула представлена на рисунке 1. В лекарственных средствах (ЛС) присутствует в форме тригидрата (таблетки, капсулы, порошки) или натриевой соли (порошки для инъекций).

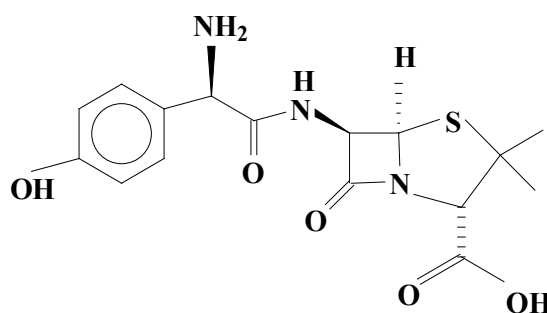


Рисунок 1 – Структурная формула амоксициллина.

Фармакопейным методом контроля качества субстанций, промежуточных смесей и готовых лекарственных средств амоксициллина является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Метод требует тщательной и затратной по времени и материалам подготовки анализируемого образца и хроматографической колонки. В связи с этим разрабатываются простые в исполнении альтернативные методы определения действующего вещества: титрование [1], спектрофотометрия [2], потенциометрия [3]. Несмотря на простоту, методы включают растворение, экстракцию, фильтрование образца, применение реагентов для перевода определяемого вещества в аналитическую форму. Ведутся разработки методик количественного определения методом ИК-спектроскопии (ИКС). Метод не требует вышеперечисленных операций и, кроме того, применим как для идентификации активного вещества в ЛС, так и для количественного анализа [4].

Решение о надлежащем качестве ЛС на каждом этапе производства принимается на основе результатов анализа, которые должны быть достоверными. К показателям, демонстрирую-

щим качество результатов анализа каким-либо методом, относятся: специфичность, линейность, диапазон применения, правильность, прецизионность, предел количественного определения (ПКО). В некоторых случаях может потребоваться определение предела обнаружения (ПО).

Цель работы – разработка и валидация методики количественного определения амоксициллина в твердых лекарственных формах методом ИК-Фурье спектроскопии, установление ее пригодности для количественного анализа и контроля однородности дозирования.

В процессе разработки методики, оценки метрологических характеристик руководствовались [5-8]. Критические значения для расчетных параметров приведены согласно [5].

Материал и методы

Объектами исследований выступали следующие ЛС:

- №1, диспергируемые таблетки, 500 мг амоксициллина в форме тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), ароматизаторы, аспартам, кремния диоксид коллоидный безводный, железа (III) оксид желтый, тальк, касторовое масло гидрированное;

- №2, таблетки, покрытые оболочкой, 1000 мг амоксициллина в виде амоксициллина тригидрата. Вспомогательные вещества: магния стеарат, поливидон (K25), натрия крахмал гликолят, МКЦ;

- №3, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг амоксициллина в форме тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Вспомогательные вещества: магния стеарат, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, МКЦ.

- №4, капсулы, 500 мг амоксициллина в виде амоксициллина тригидрата. Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк.

Для приготовления модельных смесей применяли стандарт амоксициллина тригидрата (идентификационный код Y0001521). Количе-

ственное определение проводили методом ИКС и ВЭЖХ.

ИК-спектры образцов снимали на ИК-Фурье спектрометре Nexus 670 при 32-кратном сканировании с разрешением 4 см^{-1} в прессованных таблетках из матрицы KBr. Фон регистрировали перед каждым образцом. В качестве аналитического сигнала принимали площадь поглощения полосы с максимумом при 1519 см^{-1} , базовая линия – $1504\text{--}1538\text{ см}^{-1}$.

Минимальная ошибка определения оптической плотности по изолированной полосе находится в интервале интенсивности 0,2–0,7 ед. (кривая Твимана-Лотиана) [9]. Учитывая вышеуказанное, рассчитанный ниже предел количественного определения методом ИКС и выбранную базовую линию, при построении калибровочного графика содержание амоксициллина тригидрата в стандартных смесях с KBr составляло 0,5–1,0 мг в матрице 140–275 мг. Для этого 15 мг амоксициллина тригидрата поэтапно смешивали с 4000 мг бромида калия в агатовой ступке. Готовили таблетки массой 140, 185, 230, 275 мг, что соответствует 0,5250, 0,6938, 0,8625 и 1,0313 мг амоксициллина тригидрата. Испытуемую смесь тщательно измельченного лекарственного средства амоксициллина тригидрата готовят таким образом, чтобы содержание амоксициллина тригидрата в матрице составляла 0,8 мг. Все приготовленные смеси количественно переносят во флаконы с притертыми крышками.

Содержание амоксициллина в ЛС (X) определяли по формуле 1:

$$X = \frac{m_{\text{табл ЛС}} \cdot c_{\text{амх,м}} \cdot 0,8712}{m_{\text{табл ЛС,м}}} \cdot \frac{P}{100}, \quad (1)$$

где:

$m_{\text{табл ЛС}}$ – масса таблетки ЛС, мг;

$m_{\text{табл ЛС,м}}$ – масса таблетки ЛС, содержащаяся в прессованной матрице KBr, мг;

$c_{\text{амх,м}}$ – содержание амоксициллина тригидрата в $m_{\text{табл ЛС,м}}$, найденное по градуировочному графику, мг;

0,8712 – коэффициент пересчета на безводный амоксициллин;

P – чистота стандарта, используемого для построения градуировочного графика, %.

Количественное определение амоксициллина методом ВЭЖХ проводили согласно [10] на хроматографе «Shimadzu» со спектрофотометрическим детектором при длине волны 220 нм. Процесс разделения осуществляли при комнат-

ной температуре на колонке C18 длиной 250 мм и диаметром 4,6 мм, размер частиц 5 мкм в следующих условиях: подвижная фаза – растворитель: ацетонитрил (96:4), скорость подвижной фазы – 1,5 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл. Растворитель – буферный раствор фосфата натрия с pH=5,0. Концентрация рабочего раствора стандартного образца составляла 1,2 мг/мл.

Результаты и обсуждение

Исследование специфичности проводили путем сравнения ИК-спектров вспомогательных веществ, стандартных и анализируемых образцов ЛС. Анализ ИК-спектров (рис. 2) показал наличие полосы поглощения 1519 см^{-1} в стандарте амоксициллина тригидрата и отсутствие поглощения ИК-излучения в основных вспомогательных веществах и клавуланате лития (ИК-спектр взят из коммерческой библиотеки в качестве примера клавуланата калия).

Положение максимума 1519 см^{-1} (скелетные колебания бензольного кольца, пара-замещенного ОН-группой) в испытуемых образцах ЛС не изменяется в присутствии вспомогательных веществ (рис. 3). Контур полосы у ЛС №2 и №4 не изменяется. Незначительное уширение полосы наблюдается у ЛС №1 и №3. В связи с этим в качестве аналитического сигнала была выбрана площадь в диапазоне длин волн $1504\text{--}1538\text{ см}^{-1}$, базовая линия – $1504\text{--}1538\text{ см}^{-1}$. Стоит предполагать завышенное содержание амоксициллина в ЛС № 1, поскольку ароматизаторы и аспартам имеют полосы поглощения в аналитической области. Однако их общее содержание в анализируемой пробе находится между пределом обнаружения и пределом количественного определения.

Следует отметить, что характеристические полосы поглощения амоксициллина тригидрата не подавляются вспомогательными веществами, и можно провести их идентификацию, кроме ЛС, содержащих клавуланат калия. Для оценки параметров линейности строили график зависимости поглощения ИК-излучения от содержания амоксициллина тригидрата. На рисунке 4 наблюдается увеличение интенсивности поглощения ИК-излучения с увеличением концентрации амоксициллина тригидрата в прессованной матрице.

Для каждой из сухих смесей определяли значение площади поглощения (A_i) по четырем концентрациям ($\pm 30\%$ от номинального содержания) в трех повторениях и близкой к номинально-

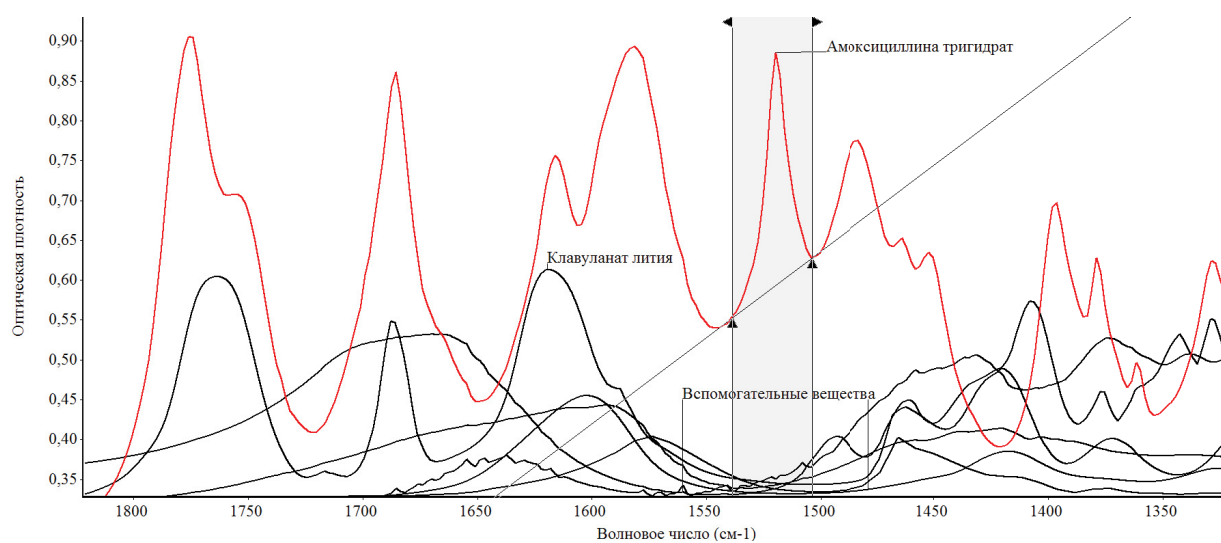


Рисунок 2 – Поглощение ИК-излучения амоксициллина тригидрата и вспомогательных веществ в диапазоне 1504-1538 см^{-1} .

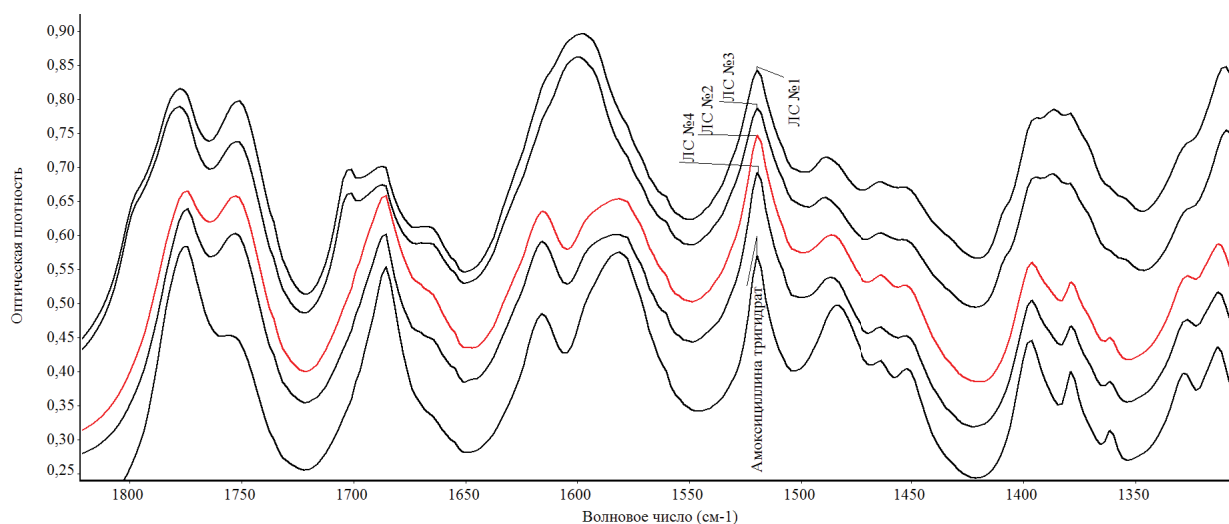


Рисунок 3 – Поглощение ИК-излучения амоксициллина тригидрата и лекарственных средств.

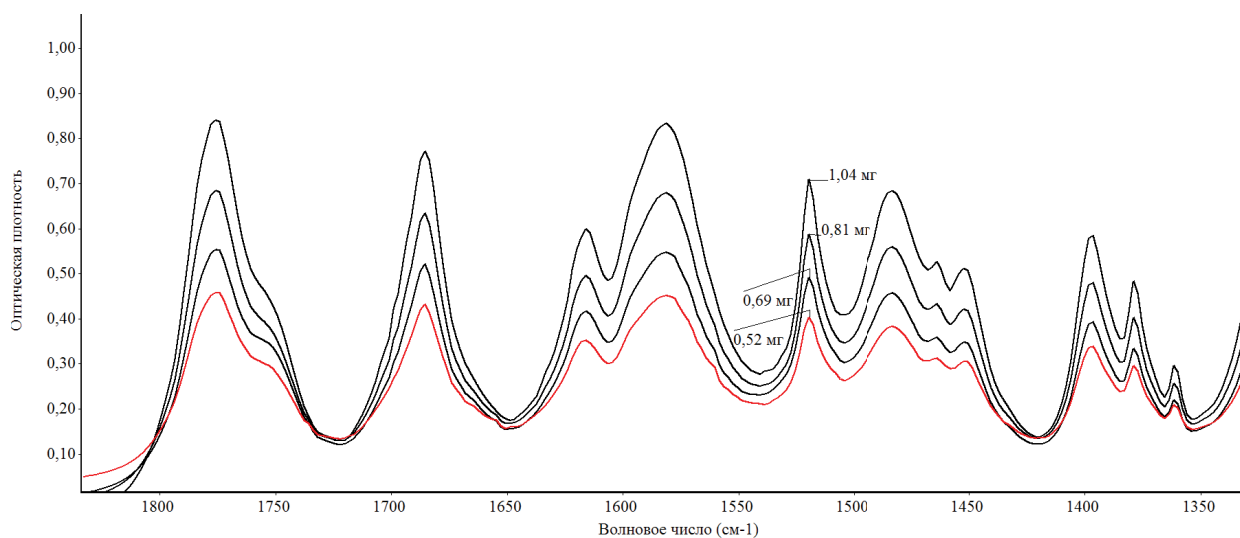
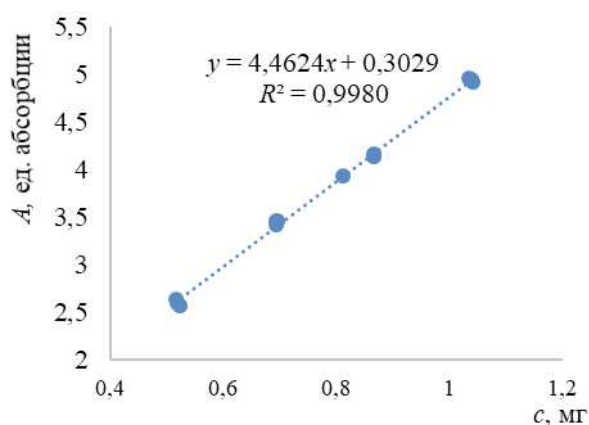


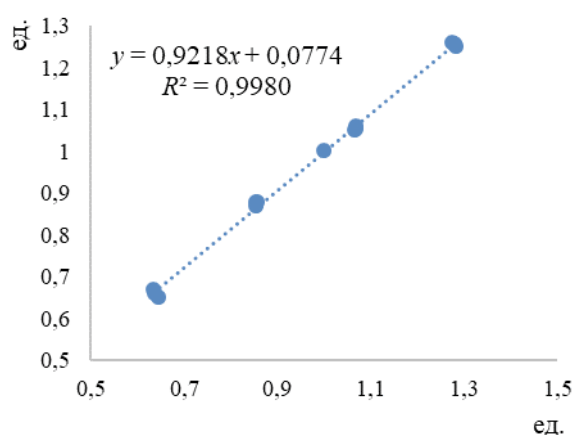
Рисунок 4 – Зависимость интенсивности полосы поглощения ИК-излучения в максимуме 1519 см^{-1} от содержания амоксициллина тригидрата в прессованной матрице.

му значению концентрации в одном повторении. Визуальная оценка построенного графика показывает линейный характер, поэтому полученные данные обрабатывали методом наименьших квадратов для уравнения $y=b \cdot x+a$ (рис. 5).

Рассчитанные метрологические характеристики и статистические величины приведены в таблице 1. Для количественного определения действующего вещества в ЛС максимальное значение неопределенности результатов измерений $\max \Delta_{A_s}$ составляет 1,6%, для результатов измерений однородности дозирования – 3%.



А



Б

Рисунок 5 – График зависимости интенсивности абсорбции ИК-излучения от содержания амоксициллина тригидрата в прессованной матрице (А), та же зависимость в нормализованных координатах (Б).

ний δ , которая используется для оценки правильности метода, статистически неотличима от нуля. Следовательно, систематическая ошибка незначима и ее вклад в неопределенность результатов измерений незначителен. Коэффициент восстановления Z находится в диапазоне от 97,1 до 101,7%, что превышает рекомендуемый диапазон 98-102%. Требования к коэффициенту корреляции выполняются при значении неопределенности, равном 2,3% и более.

Предел обнаружения и предел количественного определения рассчитывали следующим образом:

$$ПО = 3,3 \cdot S_{a/b} = 0,0480 \text{ мг} \quad (2)$$

$$ПКО = 10 \cdot Sa/b = 0,1454 \text{ мг} \quad (3)$$

Для оценки сходимости использовали 6 определений для образцов с содержанием анализируемого вещества, близкого к номинальному значению. В таблице 2 приведены параметры сходимости.

Как видно из таблицы 1, требования к параметрам линейной зависимости выполняются во всем рассматриваемом диапазоне концентраций. Рассчитанные величины a , b , S_a , S_b , S_0 и r соответствуют рекомендуемым требованиям и не превышают их критических значений, приведенных в [5]. Стоит обратить внимание, что свободный член уравнения a статистически значим и им нельзя пренебречь. Однако вклад в неопределенность результатов измерений незначителен, так как выполняется критерий практической незначимости. Систематическая погрешность измере-

Критерий приемлемости для подтверждения сходимости методики рассчитывали в соответствии с [6]. Разность наибольшего x_6 и наименьшего x_1 результатов испытаний (размах) не должна превышать значения предела повторяемости. Как видно из таблицы 2, условие выполняется, однако размах близок к пределу повторяемости. Из приведенных расчетов видно, что методика характеризуется приемлемой прецизионностью на уровне сходимости, а рассчитанные значения RSD и $\bar{\epsilon}$ соответствуют рекомендуемым значениям (не более 2%). Сходимость в данном случае отражает однородность распределения действующего вещества в смеси КВг и в прессуемой матрице.

Результаты определения амоксициллина в ЛС, их статистическая обработка, а также степень соответствия между содержанием амоксициллина в ЛС, полученные методом ИКС и ВЭЖХ, приведены в таблице 3.

Таблица 1 – Результаты анализа модельных смесей, их статистическая обработка

Содержание амоксициллина тригидрата (в матрице), c_2 , мг	Среднее значение интенсивности абсорбции в диапазоне частот 1504-1538 см^{-1} , A_i , ед. абсорбции	c_i нормализованное	A_i нормализованное	Процент восстановления, Z_p , %
0,5179	2,598	0,6371	0,661	99,4
0,5154	2,631	0,6340	0,669	101,1
0,5230	2,561	0,6434	0,651	97,1
0,6942	3,418	0,8540	0,869	100,5
0,6959	3,458	0,8561	0,879	101,5
0,6942	3,460	0,8540	0,880	101,7
0,8129	3,933	1,0000	1,000	100,1
0,8667	4,141	1,0662	1,053	99,3
0,8663	4,134	1,0657	1,051	99,2
0,8670	4,167	1,0666	1,059	99,9
1,0400	4,945	1,2794	1,257	100,0
1,0422	4,917	1,2821	1,250	99,3
1,0351	4,960	1,2733	1,261	100,8
Критерии приемлемости: – коэффициент детерминации R^2 (не менее 0,9962) – пересечение с осью Y (не более 2,6 %)				0,9980 2,0
Среднее значение, Z_{cp} , %				100,0
Стандартное отклонение S_z				1,21
Относительное стандартное отклонение, RSD_z				1,21
Относительный доверительный интервал, $\Delta_z = S_z \cdot t(0,95; 12)$				2,64
Систематическая погрешность $\delta = Z_{cp} - 100 $, %				0,0
Критерий статистической незначимости систематической погрешности: $\delta \leq \Delta_z \sqrt{n}$; $0,0 \leq 2,637/3,61 = 0,7304$				выполняется
Критерий практической незначимости систематической погрешности: $\delta \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}$; $0,0 \leq 0,32 \cdot 1,6 = 0,512$				выполняется
Стандартное отклонение коэффициента регрессии a , S_a				0,0134
Доверительный интервал коэффициента регрессии a , $\Delta_a = t(0,95; n-2) \cdot S_a$				0,0295
Требования к свободному члену a: 1) Критерий статистической незначимости: $ a \leq \Delta a$ 2) Критерий практической незначимости (если не выполняется 1)): $ a \leq \frac{0,32 \cdot \Delta_{As} (\%)}{1 - \frac{c_{min}}{100}}$; $0,0774 < 0,32 \cdot 1,6^* / (1 - 0,6371/100) = 0,5152$;				1) не выполняется 2) выполняется
Стандартное отклонение коэффициента регрессии b , S_b				0,0125
Остаточное стандартное отклонение S_0				0,0103
Требования к остаточному стандартному отклонению S_0: $\frac{S_0}{b} \leq \frac{\Delta_{As}}{t(0,95; n-2)} \%$; $0,0112 \leq \frac{1,6}{2,201} = 0,7269$				выполняется
Коэффициент корреляции, r , не менее 0,9981 для количественного анализа (не менее 0,9971 для контроля однородности содержания) $r = \sqrt{1 - \frac{S_0^2}{RSD_y^2}}$				0,9991
Требования к коэффициенту корреляции r для количественного анализа при $\max \Delta_{As} = 1,6$: $r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta_{As}/t(95\%; \text{one side}; n-2)}{RSD_y} \right)^2}$; $0,9991 < 0,9996$				не выполняется
Требования к коэффициенту корреляции r для однородности содержания для $\Delta_{As} = 2,3$: $r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta_{As}/t(95\%; \text{one side}; n-2)}{RSD_y} \right)^2}$; $0,9991 = 0,9991$				выполняется

Таблица 2 – Параметры сходимости

Значение интенсивности, I , ед. абсорбции при концентрации амоксициллина тригидрата 0,80 мг (в матрице 215 мг)	1	3,860
	2	3,880
	3	3,893
	4	3,912
	5	3,926
	6	3,933
Среднее значение \bar{x} , ед. абсорбции	3,900	
Размах R , ед. абсорбции	0,073	
$(x_i - x_{i-1})_{\max} = x_2 - x_1$	0,020	
Контрольный критерий для идентификации грубых погрешностей $Q = \frac{(x_i - x_{i-1})_{\max}}{R}$	0,27	
$Q(0,95\%;5)$	0,56	
$Q < Q(0,95\%;5)$	выполняются, выборка однородна	
Стандартное отклонение S , ед. абсорбции	0,028	
Относительное стандартное отклонение, RSD , % (не более 2 %)	0,72	
Предел повторяемости, $2,77 \cdot S$, ед. абсорбции	0,078	
Относительное стандартное отклонение среднего значения, $RSD_{\bar{x}}$, %	0,27	
Доверительный интервал среднего значения $\Delta_{\bar{x}}$, ед. абсорбции $\Delta_{\bar{x}} = \frac{t(95\%;v) \cdot S}{\sqrt{n}}$	0,029	
Относительная ошибка определения среднего значения $\bar{\varepsilon}$, % ; $\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\%$	0,75	

Таблица 3 – Метрологические характеристики результатов количественного определения амоксициллина тригидрата (в пересчете на амоксициллин) в лекарственных средствах методом ИК-спектроскопии

Лекарственное средство	№1	№2	№3	№4
Теоретическое содержание амоксициллина в ЛС, мг	500	1000	500	500
Содержание амоксициллина в ЛС (ВЭЖХ), $C_{\text{ВЭЖХ}}$, мг	489,0	1056,0	540,0	444,0
Содержание амоксициллина в ЛС (ИКС), мг	490,0	1049,8	513,9	447,33
	493,3	1053,1	517,6	453,32
	499,0	1071,3	519,0	456,14
	503,4	1074,0	519,3	466,23
Среднее значение, $C_{\text{ИКС}}$, мг	496,4	1062,0	517,4	455,76
Стандартное отклонение, S , мг	5,2	10,7	2,2	6,83
Относительное стандартное отклонение, RSD , %	1,0	1,0	0,4	1,50
Относительное стандартное отклонение среднего значения $RSD_{\bar{x}}$, %	0,5	0,5	0,2	0,75
Доверительный интервал среднего значения $\Delta_{\bar{x}}$, мг	8,2	17,0	3,4	10,9
Относительная ошибка определения среднего $\bar{\varepsilon}$, %	1,4	1,4	0,6	2,4
Степень соответствия ($C_{\text{ИКС}} / C_{\text{ВЭЖХ}}$), %	101,5	100,6	95,8	102,6

Относительное стандартное отклонение RSD и относительная ошибка определения среднего \bar{x} не превышают рекомендуемого значения 2%, кроме расчетов для ЛС № 4 (капсула). Заниженное значение содержания амоксициллина по сравнению с результатами ВЭЖХ наблюдается в ЛС № 3. Не подтвердилось ожидаемое завышенное содержание амоксициллина в ЛС № 1, содержащего ароматизаторы и аспартам.

Заключение

При разработке методики были оценены и изучены такие характеристики методики, как специфичность, линейность, правильность, сходимость, предел обнаружения и предел количественного определения. Результаты валидации методики показали линейную зависимость поглощения ИК-излучения от содержания амоксициллина тригидрата в прессованной матрице бромида калия, коэффициент корреляции – 0,9991. Требования к коэффициенту корреляции выполняются при значении неопределенности результатов измерения 2,3% и более. Правильность методики находится в пределах от 97,1 до 101,7% (рекомендуемый диапазон 98-102%). Относительное стандартное отклонение при определении прецизионности на уровне сходимости и при определении содержания амоксициллина в лекарственных средствах не превышает рекомендуемого значения 2%, кроме результатов количественного определения ЛС №4 – 2,4%.

Рассчитанные характеристики соответствуют предъявляемым к ним требованиям с целью контроля однородности содержания амоксициллина в ЛС. Методика является простой в исполнении и экспрессной. При количественном определении амоксициллина в лекарственных средствах необходимо учитывать вспомогательные вещества, ИК-спектры которых не должны иметь полос поглощения в анализируемом диапазоне частот.

Литература

1. Алиев, А. М. Сравнительное определение амоксициллина в капсулах методами меркуриметрии и жидкостной хроматографии / А. М. Алиев, Г. М. Бабадзе // Хим.-фармацевт. журн. – 2011. – Т. 45, № 4. – С. 53–56.
2. A simple, sensitive and green bienzymatic UV-spectrophotometric assay of amoxicillin formulations / T. Rojanarata [et al.] // Enzyme Microb. Technol. – 2010 Mar. – Vol. 46, N 3/4. – С. 292–296.
3. Массивы потенциометрических сенсоров для раздельного определения антибиотиков пенициллинового ряда с использованием метода искусственных нейронных сетей / Е. Г. Кулапина [и др.] // Журн. аналит. химии. – 2011. – Т. 66, № 1. – С. 82–87.
4. Bonfilio, R. Recent applications of analytical techniques for quantitative pharmaceutical analysis: a review / R. Bonfilio, M. B. de Araujo, H. R. N. Salgado // WSEAS Trans. Biol. Biomed. – 2010. – Vol. 7, N 4. – P. 316–338.
5. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности : метод. рекомендации. Ч. 1-3 / под ред.: Н. В. Юргеля [и др.]. – Москва : Спорт и культура - 2000, 2007. – 192 с.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ. РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопей : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453 / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.
7. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств : в 3 т. / под ред. В. П. Георгиевского. – Харьков : НТМТ, 2011. – Т. 3 : Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. – 520 с.
8. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов при валидации : ТКП 438-2012 (02041). – Введ. 2013-03-01. – Изд. офиц. – Минск : Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – 27 с.
9. Смит, А. Прикладная ИК-спектроскопия: основы, техника, аналитическое применение / А. Смит ; пер. с англ. Б. Н. Тарасевича. – Москва : Мир, 1982. – 328 с.
10. United States Pharmacopoeia 30 – National Formulary 25 / United States Pharmacopoeial Convention. – Rockville, USA, 2007.

Поступила 01.04.2020 г.

Принята в печать 10.08.2020 г.

References

1. Aliyev AM, Babazade GM. Comparative determination of amoxicillin in capsules by the methods of mercurimetry and liquid chromatography. Khim-Farmatsevt Zhurn. 2011;45(4):53-6. (In Russ.)
2. Rojanarata T, Opanasopita P, Ngawhirunpata T, Saehuanb C, Wiyakrutta S. A simple, sensitive and green bienzymatic UV-spectrophotometric assay of amoxicillin formulations.

Enzyme Microb Technol. 2010 Mar;46(3-4):292-6. doi: 10.1016/j.enzmictec.2009.11.011

3. Kulapina EG, Snesev SV, Makarova NM, Pogorelova ES. Arrays of potentiometric sensors for the separate determination of penicillin antibiotics using the artificial neural network method. Zhurn Analit Khimii. 2011;66(1):82-7. (In Russ.)
4. Bonfilio R, de Araujo MB, Salgado HRN. Recent applications of analytical techniques for quantitative

- pharmaceutical analysis: a review. WSEAS Trans Biol Biomed. 2010;7(4):316-38.
5. Yurgel NV, Mladentsev AL, Burdeyn AV, Getman MA, Malina AA, Kosenko VV, red. Guide for the pharmaceutical industry: metod rekomendatsii. Ch 1-3. Moscow, RF: Sport i kul'tura – 2000; 2007. 192 p. (In Russ.)
6. Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF. RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vved v deistvie s 1 ianv 2013 g prikazom M-va zdravookhraneniia RB ot 25.04.2012 g. № 453. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. T 1: Obshchie meto-dy kontroliia kachestva lekarstvennykh sredstv. 1220 p. (In Russ.)
7. Georgiyevskiy VP, red. Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of drugs: v 3 t. Kharkov, Ukraine: NTMT; 2011. T 3: Metrological and regulatory support for the creation, production and quality control of medicines. 520 p. (In Russ.)
8. Production of medicines. Application of statistical methods for validation: TKP 438-2012 (02041). Vved 2013-03-01. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farma-tsevticheskoi promyshlennosti Ministerstva zdravookhraneniia Respubliki Belarus'; 2012. 27 p. (In Russ.)
9. Смит А, Тарасевич БН, пер. Прикладная ИК-спектроскопия: основы, техника, аналитическое применение. Москва, РФ: Мир Smit A, Tarasevich BN, per. Applied IR spectroscopy: fundamentals, technology, analytical application. Moscow, RF: Mir; 1982. 328 p. (In Russ.)
10. United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopoeia 30 – National Formulary 25. Rockville, USA; 2007.

Submitted 01.04.2020

Accepted 10.08.2020

Сведения об авторах:

Сапон Е.С. – младший научный сотрудник Центра физико-химических методов исследования, Белорусский государственный технологический университет;

Лугин В.Г. – к.х.н., доцент, директор Центра физико-химических методов исследования, Белорусский государственный технологический университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6713-2647>.

Information about authors:

Sapon E.S. – associate research officer of the Center for Physical and Chemical Research Methods, Belarusian State Technological University;

Lugin V.G. – Candidate of Chemical Sciences, associate professor, director of the Center for Physical and Chemical Research Methods, Belarusian State Technological University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6713-2647>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220006, г. Минск, ул. Свердлова, 13а, Белорусский государственный технологический университет. E-mail: saponalena@gmail.com – Сапон Елена Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220006, Minsk, 13a Sverdlov str., Belarusian State Technological University. E-mail: saponalena@gmail.com – Elena S. Sapon.